

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-210050

(43)Date of publication of application : 18.09.1986

(51)Int.Cl.

C07C 57/30
A61K 31/165
A61K 31/19
C07C 61/39
C07C 63/04
C07C103/60
C07C103/68
C07C103/737
C07C103/76
C07C103/78

(21)Application number : 60-050544

(22)Date of filing : 15.03.1985

(71)Applicant : EISAI CO LTD

(72)Inventor : NAKAMOTO KOJI
SUZUKI TAKESHI
ABE SHINYA
HAYASHI KENJI
KAJIWARA SHOJI
YAMATSU ISAO
OTSUKA KAZUMASA
SHIOJIRI HIROYUKI

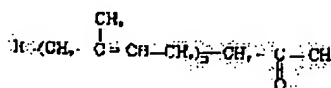
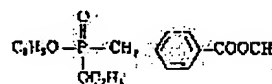
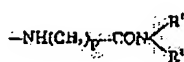
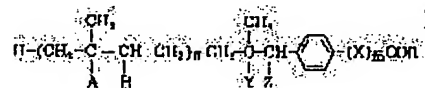
(54) POLYPRENYL COMPOUND

(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The polyprenyl compound of formula I [all of A, B, Y and Z are H, or A and B or Y and Z together form a single bond; n is 0W2; X is group of formula II (both K and L are H or K and L together form a single bond), CH₂ or (CH₂)₂; m is 0 or 1; R is OH, group of formula III (R₁ and R₂ are H or lower alkyl; p is 1 or 2), NH-(CH₂)_q-OH (q is 1 or 2), etc.] and its salt. EXAMPLE: 4-(2',6',10'-Trimethylundecyl)phenylacetic acid.

USE: It has excellent hypocholesteric action, and is useful as an hypocholesteric agent and remedy for arteriosclerosis.

PREPARATION: A compound of formula I wherein m is 0 and R is OH can be produced, e.g. by reacting the compound of formula IV with the compound of formula V (n is 0W2) in the presence of a catalyst, in a solvent at room temperature W100° C, and hydrolyzing the reaction product.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of]

rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-210050

⑪ Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 昭和61年(1986)9月18日
C 07 C 57/30		6464-4H	
A 61 K 31/165		7330-4C	
	ADN	7330-4C	
C 07 C 31/19		8318-4H	
C 07 C 61/39		7419-4H	
63/04		※審査請求 未請求 発明の数 3 (全21頁)	

⑭ 発明の名称 ポリプレニル系化合物

⑮ 特 願 昭60-50544

⑯ 出 願 昭60(1985)3月15日

⑰ 発 明 者	中 本 浩 司	土浦市中貫板谷町712-91
⑰ 発 明 者	鈴 木 越	茨城県稲敷郡牛久町栄町1-56-107
⑰ 発 明 者	阿 部 信 也	茨城県稲敷郡基崎町城山40-2
⑰ 発 明 者	林 憲 司	茨城県筑波郡谷田部町二の宮3-7-1
⑰ 発 明 者	梶 原 彰 治	茨城県筑波郡谷田部町二の宮3-25-25
⑰ 発 明 者	山 津 功	茨城県稲敷郡牛久町柏田3605-669
⑰ 発 明 者	大 塚 一 正	茨城県新治郡桜村下広岡702-77
⑰ 発 明 者	塩 尻 博 之	茨城県筑波郡谷田部町小白裕672-176
⑰ 出 願 人	エーザイ株式会社	東京都文京区小石川4丁目6番10号

最終頁に続く

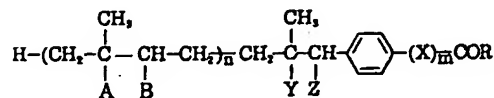
明 細 書

1. 発明の名称

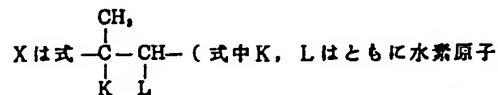
ポリプレニル系化合物

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式



(式中A, B, Y, Zはともに水素原子であるか、若しくはAとB, YとZが一緒になって、単結合を形成する。nは0~2の整数を意味する。)



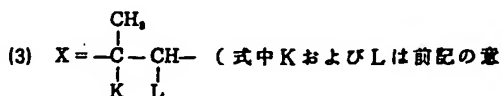
であるか、若しくはKとLが一緒になって単結合を形成する。)で示される基、式-CH₂-で示される基、または式-(CH₂)_p-で示される基を意味し、mは0または1の整数を意味する。Rは、水

酸基、式-NH(CH₂)_p-CON $\begin{matrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{matrix}$ (式中R¹およびR²

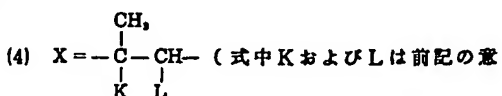
は、同一または相異なる水素、低級アルキル基を意味し、pは1または2の整数を意味する。)で示される基、式-NH-(CH₂)_q-OH(式中qは1または2の整数を意味する)で示される基、または式-NH-CH₂-CH(OH)-CH₂OHで示される基を意味する。)

で表わされるポリプレニル系化合物およびその薬理的に許容される塩。

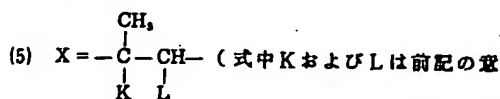
(2) R=OHである特許請求の範囲第1項記載の化合物。



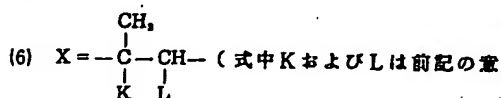
味を有する)、およびR=OHである特許請求の範囲第1項記載の化合物。



味を有する), $R = -NH(CH_2)_p - CON \begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix}$ (式中 p , R^1 , R^2 は前記の意味を有する) である特許請求の範囲第1項記載の化合物。



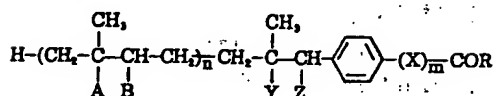
味を有する), $R = -NH-(CH_2)_q - OH$ (式中 q は前記の意味を有する) である特許請求の範囲第1項記載の化合物。



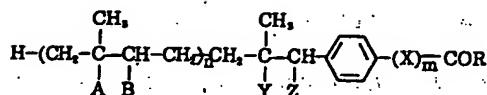
味を有する), $R = -NH-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2OH$ である

特許請求の範囲第1項記載の化合物。

(7) 一般式



[式中 A , B , Y , Z はともに水素原子であるか、若



[式中 A , B , Y , Z はともに水素原子であるか若しくは A と B , Y と Z が一緒になって、単結合

を形成する。 X は式 $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C-CH- \\ | \quad | \\ K \quad L \end{array}$ (式中 K , L は

ともに水素原子であるか、若しくは K と L が一緒になって単結合を形成する。) で示される基、式 $-CH_2-$ で示される基、または式 $-(CH_2)_m-$ で示される基を意味し、 m は0または1の整数を意味する。 R は、水酸基、式 $-NH(CH_2)_p - CON \begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix}$ (式中 R^1 および R^2 は、同一または相異なる水素、低級アルキル基を意味し、 p は1または2の整数を意味する。) で示される基、式 $-NH-(CH_2)_q - OH$ (式中 q は1または2の整数を意味する) で示される基、または、式 $-NH-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2OH$ で示される基を意味する。]

しくは A と B , Y と Z が一緒になって、単結合を

形成する。 X は式 $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C-CH- \\ | \quad | \\ K \quad L \end{array}$ (式中 K , L はとも

に水素原子であるか、若しくは K と L が一緒になって単結合を形成する。) で示される基、式 $-CH_2-$ で示される基、または式 $-(CH_2)_m-$ で示される基を意味し、 m は0または1の整数を意味する。

R は、水酸基、式 $-NH(CH_2)_p - CON \begin{smallmatrix} R^1 \\ R^2 \end{smallmatrix}$ (式中 R^1 および R^2 は、同一または相異なる水素、低級アルキル基を意味し、 p は1または2の整数を意味する。) で示される基、式 $-NH-(CH_2)_q - OH$ (式中 q は1または2の整数を意味する) で示される基、または、式 $-NH-CH_2-\underset{\substack{| \\ OH}}{CH}-CH_2OH$ で示される基を意味する。]

で表わされる、ポリプレニル系化合物およびその薬理的に許容される塩を有効成分とする抗コレステロール作用に基づく医薬。

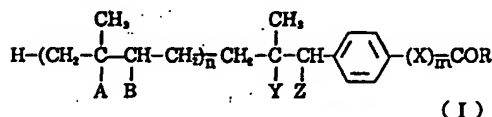
(8) 一般式

で表わされる、ポリプレニル系化合物およびその薬理的に許容される塩を有効成分とする抗動脈硬化剤。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、優れた医薬作用を有するポリプレニル系化合物に関する。

更に詳しく述べれば、一般式 (I)



[式中 A , B , Y , Z はともに水素原子であるか若しくは A と B , Y と Z が一緒になって、単結合

を形成する。 X は式 $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -C-CH- \\ | \quad | \\ K \quad L \end{array}$ (式中 K , L はとも

に水素原子であるか、若しくは K と L が一緒になって単結合を形成する。) で示される基、式 $-CH_2-$ で示される基、または式 $-(CH_2)_m-$ で示される基を意味し、 m は0または1の整数を意味する。

る。Rは、水酸基、式 $\text{-NH}(\text{CH}_2)_p\text{-CON} \begin{smallmatrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{smallmatrix}$ (式中 R^1 および R^2 は、同一または相異なる水素、低級アルキル基を意味し、 p は1または2の整数を意味する。)で示される基、式 $\text{-NH}(\text{CH}_2)_q\text{-OH}$ (式中 q は1または2の整数を意味する)で示される基、または、式 $\text{-NH-CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{OH}$ で示される基を意味する。)

で表わされる、ポリプレニル系化合物およびその薬理的に許容される塩；およびその製造方法；ならびにそれを含有する医薬に関する。

上記の一般式(I)において、 R^1 および R^2 の定義中にみられる低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖若しくは分枝状のアルキル基、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 n -ブチル、イソブチル、1-メチルプロピル、tert-ブチル、 n -ペンチル、1-エチルプロピル、イソアミル、 n -ヘキシルなどを意味する。

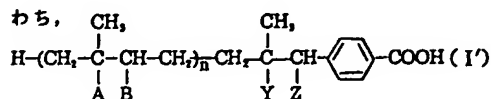
また、本発明化合物は、種々の立体異性体が存在しうるが、本発明においてはそれらの異性体のいずれをも含むものである。

見出し、本発明を完成したものである。

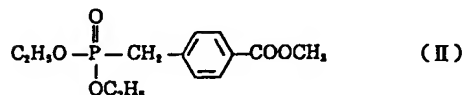
本発明化合物(II)は、種々の方法によって製造することができるが、その中で通常用いられる代表的な方法示せば以下のとおりである。

製造方法 1

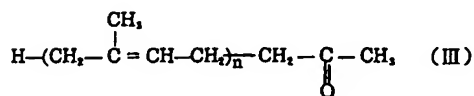
式(I)において $m=0$ 、 $\text{R}=\text{OH}$ である場合、すな



の場合は次の方法による。



+



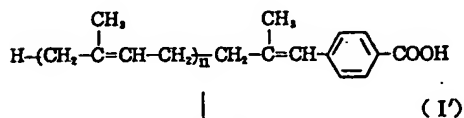
(式中 n は0~2の整数を意味する)



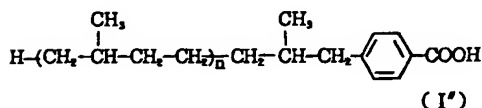
本発明において、薬理的に許容される塩とは、具体的には、式(I)において、Rが水酸基である安息香酸誘導体である場合には、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩などの金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、ヒドラジン塩、グアニジン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、キニーネ塩、シンコニン塩などの塩基との塩などをあげることができる。

本発明によって提供されるポリプレニル系化合物は、いずれも文献未収載の新規化合物であり、優れたコレステロール低下作用を有し、したがって、抗コレステロール剤として有用であり、動脈硬化用剤などとして使用されうるものである。

本発明によって提供される如きポリプレニル系化合物にはこの種の抗コレステロール作用、抗動脈硬化作用を有する化合物は従来知られておらず本発明者等は、種々のポリプレニル系化合物について長年鋭意研究を重ねてきた結果、意外にも本発明によって提供されるポリプレニル系化合物が優れた抗コレステロール作用を有していることを



還元

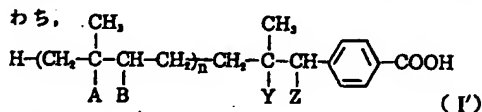


すなわち、(II)で表わされるジエチル(4-メトキシカルボニルフェニル)メチルリン酸 { Diethyl (4-methoxycarbonylphenyl) methyl phosphonate } に、(III)で表わされるケトン化合物を反応せしめて (wittig 反応)、次いで加水分解し、目的物質の一つである (I') を得、次いでこれを接触還元して、目的物質の一つである (I'') を得ることができる。wittig 反応をおこなう際の触媒としては、例えばナトリウムメチラート (MeONa)、ナトリウムエチラート (EtONa)、 t -BuOK、NaHなどをあげることができる。この際溶媒としては例えばテトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムア

ミド (DMF), エーテル, ニトロメタン, ジメチルスルホキシド (DMSO) などを用いることができる。また反応温度は室温から 100℃ 程度が好ましい結果を与える。

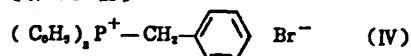
製造方法 2

式(I)において, $m=0$, $R=OH$ である場合, すな

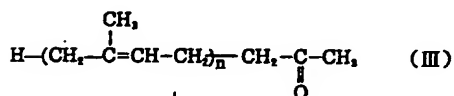


の場合は, 次の方法による。

〔第1工程〕



+



う。

第2工程のホルミル化は, 常法によるが, 具体的には次のような3つの方法がある。

(1) 試薬: $\text{HCN} + \text{HCl}$

触媒: AlCl_3 または ZnCl_2

溶媒: CHCl_3 または CH_2Cl_2

条件: 氷冷下で反応をおこなう。

その後希アルカリで加水分解する。

(2) 試薬: $\text{CO} + \text{HCl}$

触媒: $\text{CuCl}_2 + \text{AlCl}_3$

溶媒: ベンゼン

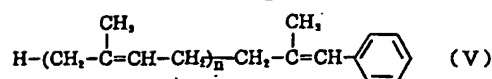
条件: 室温

(3) 試薬: $\text{DMF} + \text{POCl}_3$

溶媒: DMF

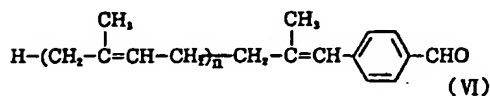
条件: 氷冷下

第3工程は, 酸化工程であるが, 試薬としては例えば過マンガン酸カリウム (KMnO_4), 三酸化クロムを用い, 溶媒としては, 水, 酢酸などを用い



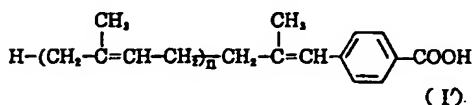
〔第2工程〕

ホルミル化



〔第3工程〕

酸化

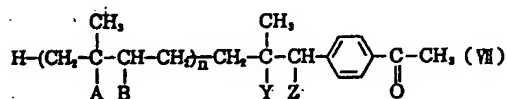


第1工程の反応は, ナトリウムメチラート, ナトリウムエチラート, $t\text{-BuOK}$, MeLi , $n\text{-BuLi}$, $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$ などの塩基の存在下で, 溶媒としては, エタノール, メタノール, テトラヒドロフラン (THF), エーテル, ジメチルホルムアミド (DMF), ジメチルスルホキシド (DMSO) などを用い, 好ましい反応温度は, 室温~100℃で反応をおこな

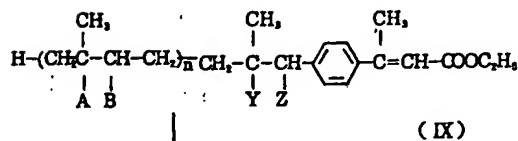
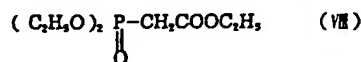
る。また反応温度は, 室温~100℃程度でおこなうことが好ましい結果を与える。

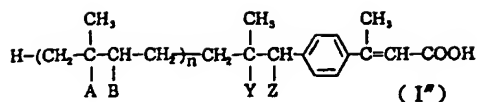
製造方法 3

式(I)において, $R=OH$ でかつ, X が $-\overset{\text{CH}_3}{\text{C}}=\text{CH}-$ であり, $n=1$ である場合,



+



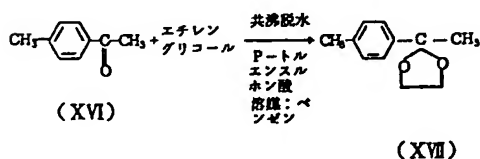


すなわち、(VII)で表わされる化合物に、(VIII)で表わされる化合物を、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、*t*-BuOK、NaHなどの塩基の存在下に、溶媒としては、テトラヒドロフラン、エーテル、DMF、ベンゼン、ヘキサンなどを用い、温度0~80℃で反応をおこない、化合物(X)で表わされるエステル体を得、次いでこれを常法により加水分解または還元をおこない、本発明の目的物質の一つである(I')を得る。この際出発物質として用いる(VII)は例えば次のような方法で製造できる。図式を示す。

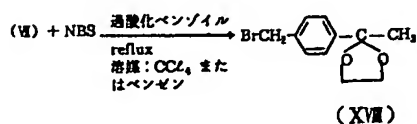
AlCl_3 , SnCl_4 , ZnCl_2 , などを、溶媒としては、例えば CCl_4 , CH_2Cl_2 , ベンゼンなどを用い、氷冷~80℃の温度でおこなう。

(方法 3)

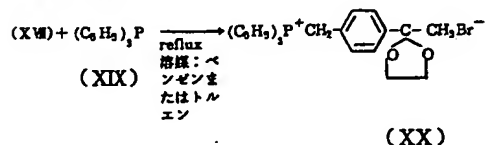
(第 1 工程)



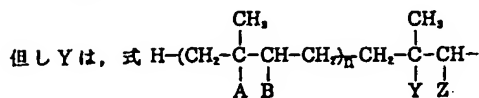
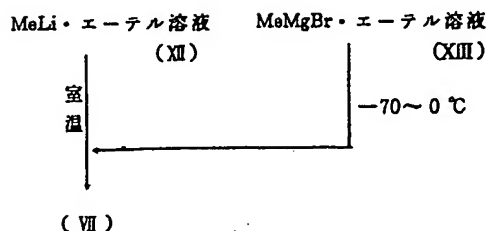
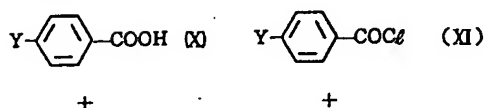
(第 2 工程)



(第 3 工程)

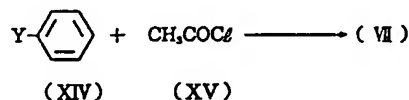


(方法 1)



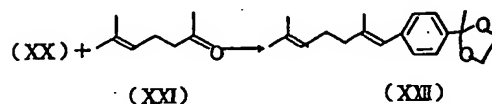
(式中 A, B, Y, Z は前記の意味を有する) で示される基を意味する。

(方法 2)

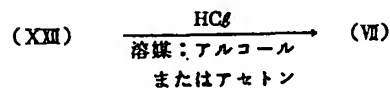


本反応をおこなう際は、触媒としては例えば

(第 4 工程)



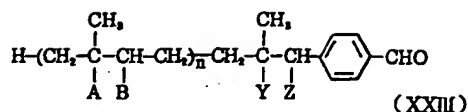
(第 5 工程)



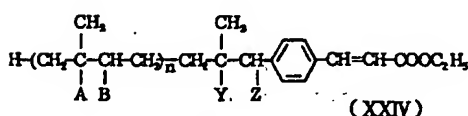
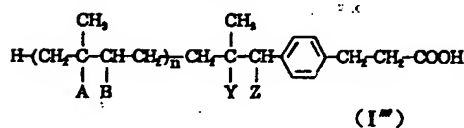
なお、第 4 工程は、例えばナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、*t*-BuOK、MeLi、*n*-BuLi、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}$ などの塩基の存在下で、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン (THF)、エーテル、DMF、DMSOなどの溶媒を用いて反応をおこなう。この際、反応温度は室温~100℃程度が好ましい結果を与える。

製造方法 4

式(I)において、R=OHでかつ、Xが $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ であり、 $m=1$ である場合、



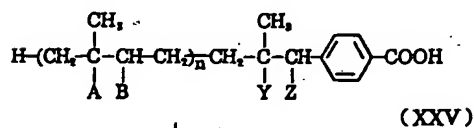
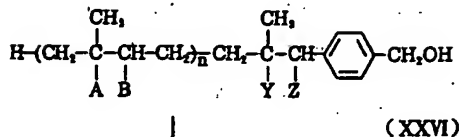
+

加水分解
還元

第1工程である(XXIV)で表わされる化合物を製造する際は、例えばナトリウムメチラート、ナ

ゾール、プロパノール、エチレングリコール、プロピレングリコールなどを用い、温度は、室温程度で反応をおこなう。

本反応の出発物質として用いる(XXIII)は例えば次の方法によって製造される。反応式によって示す。

LiAlH₄MnO₂
または
Na₂Cr₂O₇

(XXIII)

トリウムエチラート、*t*-BuOK、NaHなどの塩基の存在下に、溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン(THF)、エーテル、DMF、ベンゼン、ヘキサンなどを用い、反応温度としては0~80℃の範囲で反応をおこなう。

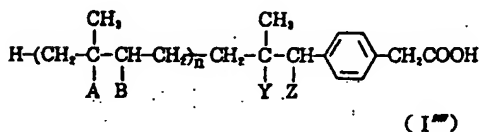
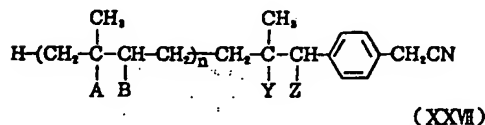
目的物質の一つである(I^{III})を得るには、更に、得られた(XXIV)で表わされる化合物を常法により還元、加水分解する。還元の際の触媒としては、ラネーニッケル、Pd-C、PtO₂、Pt-Cなどを用いて、反応をおこなう。この際溶媒としては、例えばエタノール、メタノール、酢酸エチル、ジオキサン、酢酸などを用い、常圧~150 kg/cm²、室温~100℃程度の反応条件でおこなう。また、必要により少量の酢酸、塩酸、過塩素酸などを補触媒として添加する。この補触媒の添加により反応が促進されるか、またはより温和な条件で反応させることができる。

また加水分解は、KOH、NaOHなどの塩基または塩酸、硫酸などの酸などにより常法によりおこなう。この際、溶媒としては、メタノール、エタ

製造方法 5

式(I)において、R=OHでかつ、Xが-CH₂-であり、m=1である場合、

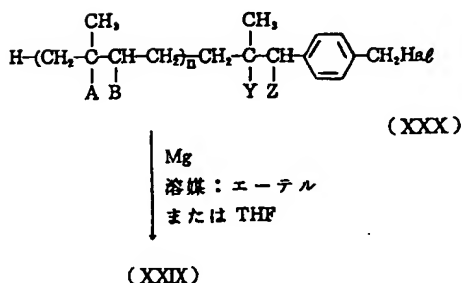
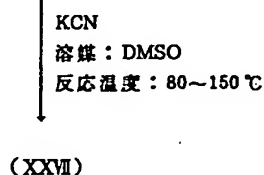
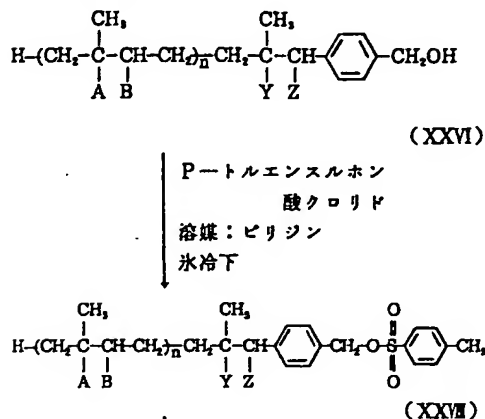
(方法 1)



本反応は、例えば KOH または NaOH の存在下で化合物(XXVI)を加水分解せしめ、カルボン酸として、目的物質の一つである(I^{III})を常法により得るものである。この際、溶媒としては、例えばプロピレングリコール、エチレングリコールなどを用い、80~150℃の反応温度で反応をおこなう

ことにより好ましい結果が得られる。

本方法において出発物質として用いる化合物 (XXVI) は例えば次の方法によって得ることができる。下記に反応式を示す。

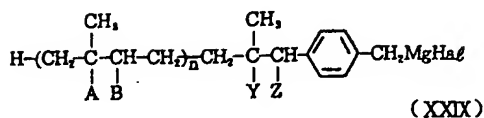


製造方法 6

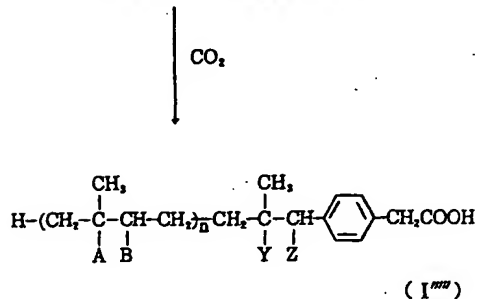
式(I)において、Rが水酸基でない場合、すなわち、Rが式 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_p-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{R}^1 \\ \text{R}^2 \end{smallmatrix}$ (式中、p, R¹, R²は前記の意味を有する) で示される基、式 $-\text{NH}(\text{CH}_2)_q-\text{OH}$ (式中qは前記の意味を有する) で示される基、または式 $-\text{NH}-\text{CH}_2-\underset{\text{OH}}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{OH}$

で示される基である場合は、例えば前述の方法により製造されたカルボン酸化合物を、酸ハロゲン化物の如き反応性酸誘導体とせしめ、これに対応するアミン化合物と反応させ、アミド化合物とする。

(方法 2)



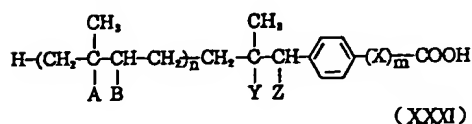
(式中 Hal はハロゲンを意味する)



すなわち、式 (XXIX) で表わされる化合物に常法により二酸化炭素を反応せしめ (Gvignard reaction), カルボン酸とし、目的物質を得る。この際反応温度は-70℃~室温である。

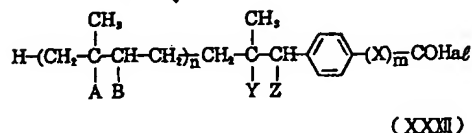
本方法において、出発物質として用いる化合物 (XXIX) は、例えば次の方法によって得ることができる。下記に反応式を示す。

(方法 1)



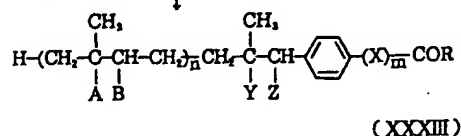
(式中、n, m, A, B, Y, Zは前記の意味を有する)

[第1工程]



(式中、Hal はハロゲン原子を意味する)

[第2工程] RH (対応するアミン)

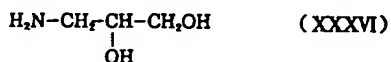
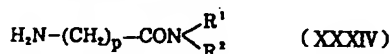


(式中 R は前記の意味を有する)

第1工程は、カルボン酸化合物を常法により酸ハロゲン化物とする工程で、好ましい具体例としては、例えば、 SOCl_2 、 SO_2Cl_2 、 POCl_3 、 PCl_5 、 PCl_3 、オキサリルクロリドなどを用いて、酸クロライド体とする方法があげられる。この工程は、無溶媒でもよいし、例えばベンゼン、トルエンなどを用いて、還流してもよい。

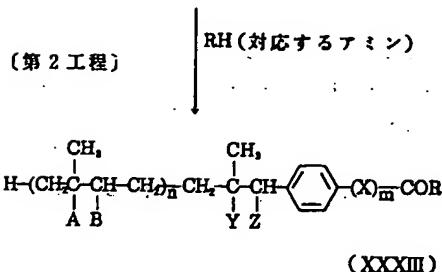
第2工程は、第1工程で得られた酸ハロゲン化物を常法により対応するアミンRHと反応させ、目的物質である酸アミド化合物(XXXIII)とする。

RHとは具体的には



(式中p, R¹, R², qは前記の意味を有する)で表わされるアミン化合物を示す。

この反応は、溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、エーテル、ベンゼン、クロロホルム、

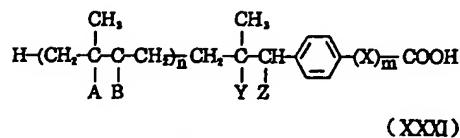


第1工程は、カルボン酸化合物を、化合物(XXXVII)または化合物(XXXVIII)と縮合せしめて、化合物(XXXIX)または化合物(XXXX)を製造する工程である。この反応をおこなう際は、テトラヒドロフラン、エーテル、ベンゼン、クロロホルムなどから選ばれた溶媒を用い、通常はトリエチルアミン、ピリジンなどの塩基の存在下に反応をおこなう。また反応温度は、-50℃～室温が好ましい結果を与える。

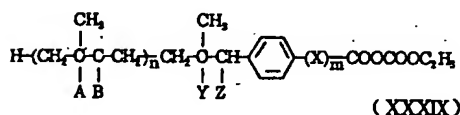
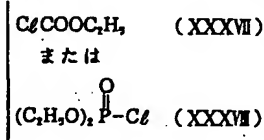
第2工程は、第1工程によって得られた化合物(XXXIX)または化合物(XXXX)に、対応するアミン化合物[(XXXIV)、(XXXV)または

トルエンなどを用い、通常は、ピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に行なう。

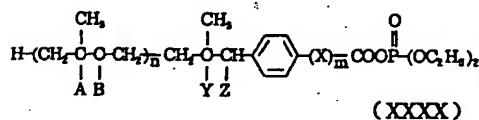
(方法2)



(第1工程)



または



(XXXVI)を常法により反応せしめて、目的物質であるアミド化合物(XXXIII)とする。

この反応も、通常トリエチルアミン、ピリジンの如き塩基性物質の存在下に反応をおこなう。

次に本発明化合物の効果を詳述するために、動物による薬理実験の結果を示す。

実験例

抗コレステロール作用

実験方法

3日間高コレステロール食を、SD系雄性ラット(4週令)に与えた後、普通食に戻し、下記に示す被験化合物を1日2回、2日間経口投与した。普通食に戻してから2日目に全採血し、血清総コレステロールを定量した。対照薬としては、クロフィブレート(Clofibrate)を選択した。対照群では平均130mg/dlのコレステロール値を示した。表1に、被験化合物のコレステロール低下率を掲げる。

なお、被験化合物は、1%フイーソ80(tween

80)により乳化し、また投与量は体重1kgあたり50mg/kgとした。

被験化合物

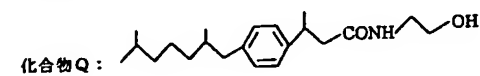
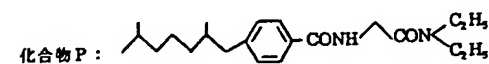
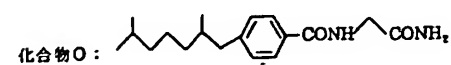
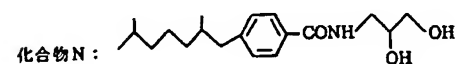
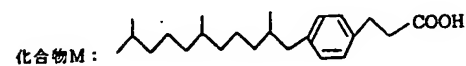
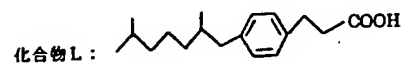
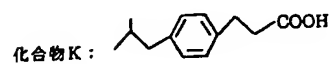
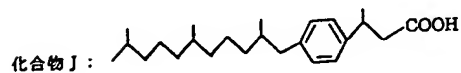
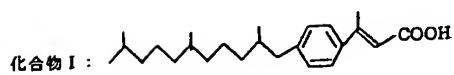
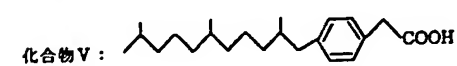
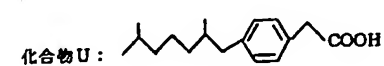
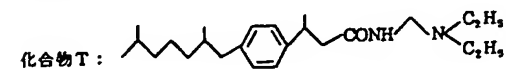
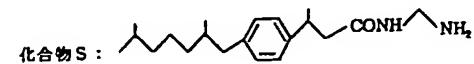
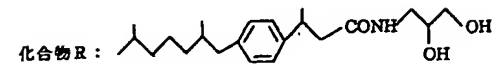
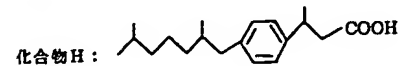
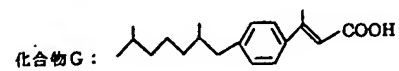
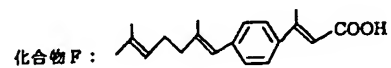
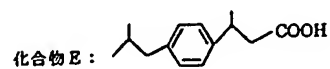
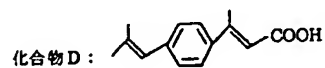
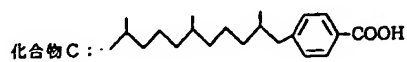
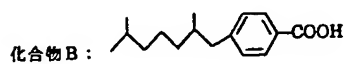
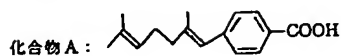


表 1.

被験化合物	コレステロール 低下率 (%)	被験化合物	コレステロール 低下率 (%)
化合物 A	19	化合物 M	25
化合物 B	21	化合物 N	18
化合物 C	28	化合物 O	18
化合物 D	20	化合物 P	17
化合物 E	21	化合物 Q	32
化合物 F	25	化合物 R	25
化合物 G	28	化合物 S	26
化合物 H	29	化合物 T	24
化合物 I	28	化合物 U	20
化合物 J	27	化合物 V	21
化合物 K	18	clofibrate	18
化合物 L	26		

上記薬理実験の結果から明らかな如く、本発明化合物は、優れた抗コレステロール作用を有している。したがって、抗コレステロール作用に基づく医薬として有用であり、具体的には抗コレステロール剤、抗動脈硬化剤などをあげることができる。

更に本発明化合物は、毒性が極めて低く、安全性が高い化合物であり、抗コレステロール剤は、その適応する疾患の性質上、長期間連用を余儀なくされるので、本発明はこの意味でも極めて価値の高いものである。本発明化合物の毒性については、SD系ラット（体重約200g）について、本発明の前記の代表的化合物（化合物A～化合物V）を1,000mg/kgを経口投与したが、死亡例、副作用は何ら観察されなかった。

本発明化合物を、抗コレステロール剤、抗動脈硬化剤として患者に投与する際の投与量は、患者の種類、症状の程度、化合物の種類、患者の年齢などにより大きく異なり特に限定されないが、成人1日あたり約10mg～1,000mg、好ましくは約30mg

ウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ベクテン等が、滑沢剤としては例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、嫌味嫌臭剤としては、ココア末、ハッカ脂、芳香酸、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろんさしつかえない。

注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤とする。

次に、本発明化合物の代表的化合物の一つであるN-[4-(2',6'-ジメチルヘプタ)-N',N'-ジエチルグリシンアミド（以下主薬と称する）を有効成分とした製剤例を示す。

～300mgを経口若しくは非経口的に、1日2～4回にわけて投与する。投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤などがあげられる。製剤化の際は、通常の製剤担体を用い、常法により製造する。

すなわち、経口用固形製剤を調製する場合は主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、嫌味嫌臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形薬としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シュラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては例えば、デンプン、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリ

製剤例（錠剤）

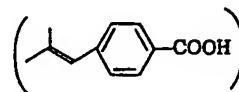
主 薬	10g
無水ケイ酸	50g
結晶セルロース	70g
コーンスターチ	36g
ヒドロキシプロピルセルロース	10g
ステアリン酸マグネシウム	4g

上記の処方で常法により錠剤（1錠180mg）とした。

次に、本発明の実施例を具体的に掲げるが、本発明がそれらに限定されることがないことはいうまでもない。

実施例 1

4-(1'-イソブテニル)安息香酸



(1) メチル 4-ブロモメチルベンゾエートの合成

トリル酸メチル15g, N-ブロモコハク酸イミド17.8g, および過酸化ベンゾイル0.5gを四塩化炭素50mlに攪拌懸濁しながら, 30分間加熱還流する。反応終了後, 反応液を水洗後, 濃縮, 減圧蒸留して標題化合物18.5g(収率81%)を得た。

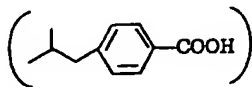
(2) ジエチル(4-メトキシカルボニルフェニル)

メチルホスホネート

(1)で得られたメチル 4-ブロモメチルベンゾエート22.9gと亜リン酸トリエチル16.6gを120℃で2時間反応させる。反応終了後反応液を減圧蒸留して, 標題化合物23.2g(収率82%)を得た。

(3) 4-(1'-イソブチル)安息香酸

水酸化ナトリウム2.8gをDMF50mlに懸濁し, Diethyl (4-methoxycarbonylphenyl) methylphosphate 37gを滴下する。ここにアセトン20mlを加え, 50℃で2時間反応する。反応液を水中にあげ, ヘキサンで抽出後, 水洗, 濃縮する。残渣をエタノールに溶解し, 水酸化カリウム15gを加えて溶解し,



4-(1'-Isobutenyl) benzoic acid 17.6gをエタノールに溶解し, ラネーニッケル触媒存在下接触還元する。

触媒をろ別後, 濃縮し, ヘキサンより再結晶して, 目的化合物(白色結晶)16.9g(収率95%)を得た。

○元素分析値: $C_{11}H_{14}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	74.13	7.92
実測値(%)	74.30	8.01

○Mass(m/z): 178(M^+)

○ 1H -NMR(DMSO- d_6):

δ 0.89 (6H, d, J=8)
1.7-2.1 (1H)
2.52 (2H, d, J=8)
7.20 (2H, d, J=9)
7.97 (2H, d, J=9)

1時間加熱還流する。

反応液を希塩酸で中和後エーテルで抽出し, 水洗, 濃縮する。残渣をベンゼンより再結晶して, 目的化合物(白色結晶)7.9g(収率42%)を得た。

○元素分析値: $C_{11}H_{12}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	74.97	6.86
実測値(%)	75.15	7.04

○Mass(m/z): 176(M^+)

○ 1H -NMR(DMSO- d_6):

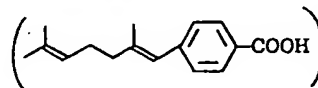
δ 1.90 (3H, d, J=4)
1.92 (3H, d, J=4)
6.28 (1H, br. s)
7.27 (2H, d, J=9)
7.97 (2H, d, J=9)

実施例 2

4-イソブチル安息香酸

実施例 3

4-(2', 6'-ジメチル-1', 5'-ヘプタジエニル)安息香酸



ナトリウムメチラート6.5gをDMF50mlに溶解し, これにジエチル(4-メトキシカルボニルフェニル)メチルホスホネート37gを滴下する。

次いで, これに6-メチル-5-ヘプテン-2-オン12.6gを加え, 50℃で2時間反応させる。その後実施例1と同様に処理し, 目的化合物(白色結晶)15.3g(収率63%)を得た。

○元素分析値: $C_{18}H_{20}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	78.65	8.25
実測値(%)	78.89	8.46

○Mass(m/z): 244(M^+)

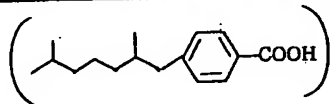
○ 1H -NMR($CDCl_3$):

δ 1.5-1.8 (6H)

1.8-1.9 (3H)
 1.9-2.3 (4H)
 4.9-5.3 (1H)
 6.3 (1H, br. s)
 7.15-7.4 (2H, m)
 7.98 (2H, d, J=9)

実施例 4

4-(2', 6'-ジメチルヘプチル)安息香酸



実施例 3 で得られた 4-(2', 6'-ジメチル-1', 5'-ヘプタジエニル)安息香酸 24.4 g を実施例 2 と同様に処理し、目的化合物(白色結晶) 20.6 g (収率 83%) を得た。

○元素分析値: $C_{21}H_{34}O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	77.37	9.74
実測値 (%)	77.39	9.88

リカゲルカラムクロマトにより精製して、目的化合物(wax 状固体) 26.7 g (収率 84%) を得た。

○元素分析値: $C_{21}H_{34}O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	79.19	10.76
実測値 (%)	79.25	10.89

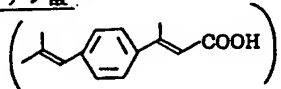
○Mass (m/z): 318 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$):

δ 0.84 (3H, d, J=7)
 0.86 (9H, d, J=7)
 1.0-1.9 (15H)
 2.2-2.9 (2H, m)
 7.20 (2H, d, J=9)
 7.98 (2H, d, J=9)

実施例 6

3-[4'-(1'-イソブテニル)フェニル]-2-ブテン酸



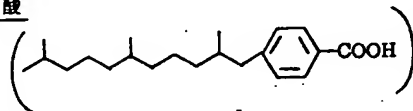
○Mass (m/z): 248 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$):

δ 0.84 (3H, d, J=7)
 0.86 (6H, d, J=7)
 1.0-1.9 (8H)
 2.2-2.9 (2H, m)
 7.20 (2H, d, J=9)
 7.97 (2H, d, J=9)

実施例 5

4-(2', 6', 10'-トリメチルウンデシル)安息香酸



ナトリウムエチラート 8.2 g を DMF 50 ml に溶解し、Diethyl (4-methoxycarbonylphenyl) methylphosphonate 37 g を滴下する。ここに Geranylacetone 19.4 g を加え、50℃で 2 時間反応する。

その後、実施例 1 および 2 と同様に処理し、シ

1.4 M-メチルリチウムエーテル溶液 500 ml 中に、4-(1'-Isobutenyl) benzoic acid 8.8 g をエーテルに溶解して滴下する。反応液を水中にあげ水洗、濃縮する。

水素化ナトリウム 1.2 g を THF 30 ml に懸濁し、Diethylethoxycarbonylmethylphosphonate 12.0 g を滴下する。ここに濃縮残渣を滴下し、50℃で 2 時間反応する。反応液を水洗、濃縮後エタノールに溶解し、水酸化カリウム 7 g を加えて溶解する。

これを希塩酸中にそそぎ、エーテルで抽出、水洗、濃縮する。残渣をヘキサンより再結晶して、目的化合物(白色結晶) 3.0 g (収率 28%) を得た。

○元素分析値: $C_{21}H_{34}O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	77.75	7.46
実測値 (%)	77.83	7.66

○Mass (m/z): 216 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$):

δ 1.89 (3H, d, J=4)

1.91 (3H, d, J=4)

2.5-2.6 (3H)

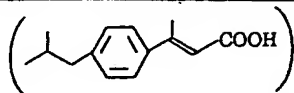
6.1-6.2 (1H)

6.2-6.3 (1H, br. s)

7.1-7.6 (4H, m)

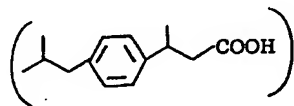
実施例 7

3-(4'-イソブチルフェニル)-2-ブテン酸



4-Isobutylbenzoyl chloride 19.7 g をエーテルに溶解し、 -40°C で 3 M-Methylmagnesium iodide エーテル溶液 33 ml を滴下する。水を加えて分解した後、水洗、濃縮する。

ナトリウムメテラート 6.5 g を THF 50 ml に懸濁し、Diethylethoxycarbonylmethylphosphonate 30 g を滴下する。ここに濃縮残液を滴下し、 50°C で 2 時間反応する。反応液を水洗、濃縮後エタノールに溶解し、水酸化カリウム 17 g を加えて溶解する。



3-(4'-Isobutylphenyl)-2-butenic acid 21.8 g を実施例 2 と同様に処理し、目的化合物 (白色結晶) 18.3 g (収率 83%) を得た。

○ 元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ として

	C	H
理論値 (%)	76.32	9.15
実測値 (%)	76.54	9.39

○ Mass (m/z): 220 (M^+)

○ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ 0.89 (6H, d, J=8)

1.28 (3H, d, J=8)

1.7-2.1 (1H)

2.51 (2H, d, J=8)

2.5-2.7 (2H)

3.0-3.1 (1H)

7.0-7.2 (4H)

これを希塩酸中にそそぎ、エーテルで抽出、水洗、濃縮する。残液をヘキサンより再結晶して、目的化合物 (白色結晶) 10.2 g (収率 47%) を得た。

○ 元素分析値: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$ として

	C	H
理論値 (%)	77.03	8.31
実測値 (%)	77.17	8.48

○ Mass (m/z): 218 (M^+)

○ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ 0.90 (6H, d, J=8)

1.7-2.1 (1H)

2.51 (2H, d, J=8)

2.55-2.6 (3H)

6.1-6.2 (1H)

7.16 (2H, d, J=9)

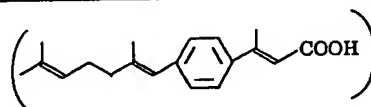
7.42 (2H, d, J=9)

実施例 8

3-(4'-イソブチルフェニル)-酪酸

実施例 9

3-[4'-(2'',6''-ジメチル-1'',5''-ヘプタジエニル)フェニル]-2-ブテン酸



4-(2',6'-Dimethyl-1',5'-heptadienyl)benzoyl chloride 26.3 g を実施例 7 と同様に処理し、目的化合物 (白色結晶) 14.7 g (収率 52%) を得た。

○ 元素分析値: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$ として

	C	H
理論値 (%)	80.24	8.51
実測値 (%)	80.31	8.67

○ Mass (m/z): 284 (M^+)

○ $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3):

δ 1.64 (3H, s)

1.71 (3H, s)

1.9-2.0 (3H)

2.1-2.3 (4H)

2.5-2.6 (3H)

5.0-5.3 (1H)

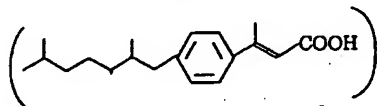
6.1-6.2 (1H)

6.2-6.3 (1H)

7.1-7.6 (4H)

実施例 10

3-[4'-(2'',6''-ジメチルヘプチル)フェニル]-2-ブテン酸



4-(2',6'-Dimethylheptyl) benzoic acid 12.4g
を実施例 6 と同様に処理し、クロマト精製して目的化合物 (wax) 6.0g, (収率 42%) を得た。

○元素分析値: $C_{26}H_{34}O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	79.12	9.79
実測値 (%)	79.03	9.84

○Mass (m/z): 288 (M^+)

シリカゲルカラムクロマトにより精製して、目的化合物 (無色オイル) 25.2g (収率 87%) を得た。

○元素分析値: $C_{26}H_{34}O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	78.57	10.41
実測値 (%)	78.71	10.57

○Mass (m/z): 290 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$)

δ 0.84 (3H, d, $J=7$)

0.86 (6H, d, $J=7$)

0.9-1.9 (8H)

1.28 (3H, d, $J=8$)

2.1-2.8 (4H, m)

3.0-3.4 (1H, m)

7.0-7.2 (4H)

(製法 2)

4-メチルアセトフェノン 13.4g をベンゼン 100 ml に溶解し、エチレングリコール 20 ml と p -トルエンスルホン酸を触媒量加えて数時間共沸脱

○ 1H -NMR ($CDCl_3$) :

δ 0.84 (3H, d, $J=7$)

0.87 (6H, d, $J=7$)

0.9-1.9 (8H)

2.2-2.8 (5H)

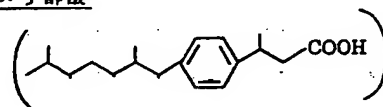
6.1-6.2 (1H)

7.16 (2H, d, $J=9$)

7.42 (2H, d, $J=9$)

実施例 11

3-[4'-(2'',6''-ジメチルヘプチル)フェニル]酢酸



本物質は次の 3 つの製造方法によって得ることができる。

(製法 1)

3-[4'-(2'',6''-Dimethylheptyl)phenyl]-2-butenoic acid 28.8g を実施例 2 と同様に処理し、

水する。冷却後、重ソウ水中にあげ洗浄する。水洗、乾燥する。

N-ブロモコハク酸イミド 17.8g と過酸化ベンゾイル 0.2g を加えて加熱還流する。冷却後、水洗、濃縮する。

トリフェニルホスフィン 28.8g と濃縮残渣をベンゼン 200 ml に溶解し、加熱還流する。冷却後、沈殿をろ過、洗浄、乾燥する。

得られた粉末を、DMF 200 ml に懸濁し、ナトリウムエチレート 6.8g の DMF 溶液を滴下する。その後、6-Methyl-5-hepten-2-one 12.0g を滴下し、50℃で 2 時間反応する。反応液を水中にあげ、ヘキサンで抽出、水洗、濃縮する。

残渣をメタノールに溶解し、塩酸を加えて、50℃で 1 時間反応する。反応液を水中にあげ、重ソウ水で中和した後、ヘキサンで抽出、水洗、濃縮する。

水素化ナトリウム 1.2g を THF 50 ml に懸濁し、Diethylethoxycarbonylmethylphosphonate 12.0g を滴下する。ここに濃縮残渣を滴下し、50℃で 2 時間

反応する。反応液を水中にあげ、ヘキサンで抽出、水洗、濃縮する。

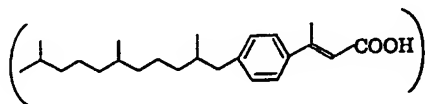
残渣をエタノールに溶解し、ラネーニッケル触媒存在下接触還元する。触媒をろ別後、水酸化カリウム7gを加えて溶解する。これを希塩酸中にそそぎ、エーテルで抽出、水洗、濃縮し、カラムクロマトにより精製して、目的化合物3.3g(11%)を得た。

(製法3)

ベンジルトリフェニルホスホニウムクロライド38.9gをDMF 200mlに懸濁し、ナトリウムエチラート6.8gのDMF溶液を滴下する。ここに6-Methyl-5-hepten-2-one 12.0gを滴下し50℃で2時間反応する。これを水中にあげ、ヘキサンで抽出、水洗、濃縮する。

残渣をエタノールに溶解し、ラネーニッケル触媒存在下、接触還元する。触媒をろ別し、濃縮する。

無水塩化アルミニウム粉末 20.0gを四塩化炭素



4-(2',6',10'-Trimethylundecyl) benzoic acid 15.9gを実施例6と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトにより精製して、目的化合物(wax) 9.8g(収率55%)を得た。

○元素分析値: $C_{24}H_{40}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	80.39	10.68
実測値(%)	80.55	10.73

○Mass(m/z): 358(M^+)

○ 1H -NMR($CDCl_3$):

- δ 0.84(3H, d, J=7)
- 0.87(9H, d, J=7)
- 0.9-1.9(15H)
- 2.2-2.8(5H)
- 6.1-6.2(1H)
- 7.15(2H, d, J=9)
- 7.42(2H, d, J=9)

100mlに懸濁し、冷却しながら塩化アセチル11.8gを加える。ここに濃縮残渣を氷冷下滴下する。そのまま1時間反応する。反応液を氷水中にそそぎ、希塩酸、重ソウ水、水で有機層を洗い濃縮する。

水素化ナトリウム1.2gをTHF 50mlに懸濁し、Diethyl ethoxycarbonylmethylphosphonate 12.0gを滴下する。ここに濃縮残渣を滴下し、50℃で2時間反応する。反応液を水中にあげ、ヘキサンで抽出、水洗、濃縮する。

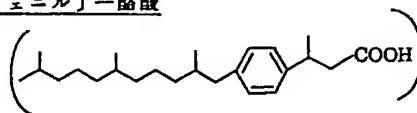
残渣をエタノールに溶解し、ラネーニッケル触媒存在下、接触還元する。触媒をろ別後、水酸化カリウム7gを加えて溶解する。これを希塩酸中にそそぎ、エーテルで抽出、水洗、濃縮し、カラムクロマトにより精製して、目的化合物9.9g(34%)を得た。

実施例12

3-[4'-(2',6',10'-トリメチルウンデシル)フェニル]-2-ブテン酸

実施例13

3-[4'-(2',6',10'-トリメチルウンデシル)フェニル]-酪酸



3-[4'-(2',6',10'-Trimethylundecyl)phenyl]-2-butyric acid 35.8gを実施例2と同様に処理し、シリカゲルカラムクロマトにより精製して、目的化合物(無色オイル) 32.4g(収率91%)を得た。

○元素分析値: $C_{24}H_{40}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	79.94	11.18
実測値(%)	80.10	11.23

○Mass(m/z): 360(M^+)

○ 1H -NMR($CDCl_3$):

- δ 0.84(3H, d, J=7)
- 0.87(9H, d, J=7)
- 0.9-1.9(15H)

1.29 (3H, d, J=8)

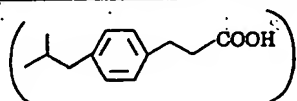
2.1~2.8 (4H, m)

3.0~3.4 (1H, m)

7.0~7.2 (4H)

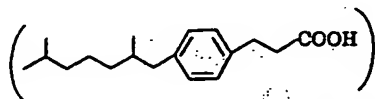
実施例 14

3-(4'-イソブチルフェニル)プロピオン酸



4-イソブチル安息香酸 17.8 g を水素化アルミニウムリチウムで還元した後、塩化メチレン中二酸化マンガんとともに攪拌する。24時間後、ろ過、濃縮する。

一方、水素化ナトリウム 2.4 g をヘキサン 30 ml に懸濁し、これにジエチルエトキシカルボニルホスフォネート 24 g を滴下する。ここに前記の濃縮残渣を滴下し、50℃で2時間反応させる。反応終了後、反応液を水洗、濃縮後、エタノールに溶解し、ラーネーニッケル触媒存在下、接触還元する。



4-(2',6'-ジメチルヘプテル)安息香酸 24.8 g を出発物質として、実施例 14 と同様の処理をおこない、目的化合物 (白色粉末) 14.9 g (収率 54%) を得た。

○元素分析値: $C_{18}H_{22}O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	78.21	10.21
実測値 (%)	78.31	10.29

○Mass (M_z): 276 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$):

δ 0.84 (3H, d, J=7)

0.87 (6H, d, J=7)

1.0~1.9 (8H)

2.2~3.2 (6H)

7.0~7.2 (4H)

触媒をろ別後、水酸化カリウム 10 g を溶解する。

次いでこれを希塩酸中に注ぎ、エーテルで抽出、水洗、濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトにより精製して目的化合物 (白色粉末) 11.7 g (収率 57%) を得た。

○元素分析値: $C_{18}H_{22}O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	75.69	8.80
実測値 (%)	75.84	8.89

○Mass (M_z): 206 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$):

δ 0.89 (6H, d, J=8)

1.7~2.1 (1H)

2.4~3.2 (4H)

2.51 (2H, d, J=8)

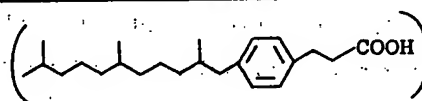
7.0~7.2 (4H)

実施例 15

3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプテル)フェニル]プロピオン酸

実施例 16

3-[4'-(2',6',10'-トリメチルウンデシル)フェニル]プロピオン酸



4-(2',6',10'-トリメチルウンデシル)安息香酸 31.8 g を出発物質として実施例 14 と同様の処理をおこない、目的化合物 (ワックス状) 17.6 g (収率 51%) を得た。

○元素分析値: $C_{28}H_{38}O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	79.71	11.05
実測値 (%)	79.95	11.23

○Mass (M_z): 346 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$):

δ 0.80 (3H, d, J=7)

0.84 (9H, d, J=7)

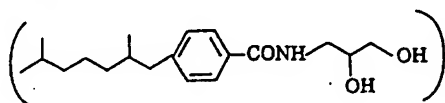
1.0~1.9 (16H, br.)

2.2~3.2 (6H, m)

7.12 (4H, s)

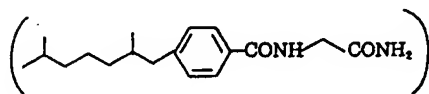
実施例 17

3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプチル)ベンゾ
イル]アミノ-1,2-プロパンジオール



4-(2',6'-ジメチルヘプチル)ベンゾイル
クロライド 26.7 g を 3-アミノ-1,2-プロパン
ジオール 13.7 g, トリエチルアミン 15 g, および
N,N-ジメチルホルムアミド 100 ml の溶液に氷
冷下滴下する。反応終了後, 反応液を水中に注ぎ
希塩酸で中和する。次いでクロロホルムで抽出し,
水洗, 濃縮後, シリカゲルクロマトグラフィーに
より精製して, 目的化合物(ワックス状) 20.2 g
(収率63%)を得た。

○元素分析値: $C_{19}H_{31}NO_2$ として



グリシンアミド 塩酸塩 13.2 g を トリエチルア
ミン 15 g, およびテトラヒドロフラン 100 ml 中に
懸濁し, これに, 4-(2',6'-ジメチルヘプチル)
ベンゾイル クロライド 26.7 g を氷冷下滴下する。

反応液を水中に注ぎ, 希塩酸で中和する。次い
でエーテルで抽出し, 水洗, 濃縮後, 酢酸エチル
により再結晶して, 目的化合物(白色結晶) 26.1 g
(収率86%)を得た。

○元素分析値: $C_{19}H_{29}N_2O_2$ として

	C	H
理論値(%)	71.01	9.27
実測値(%)	71.20	9.32

○Mass(m/z): 304(M^+)

○ 1H -NMR($CDCl_3$):

δ 0.84 (3H, d, $J=7$)

0.86 (6H, d, $J=7$)

1.0-1.9 (8H)

C H

理論値(%) 70.99 9.72

実測値(%) 80.25 9.95

○Mass(m/z): 321(M^+)

○ 1H -NMR($CDCl_3$):

δ 0.84 (3H, d, $J=7$)

0.86 (6H, d, $J=7$)

1.0-1.9 (8H)

2.2-2.8 (2H)

3.2-3.7 (5H)

3.7-4.0 (2H)

6.9-7.1 (1H)

7.19 (2H, d, $J=9$)

7.96 (2H, d, $J=9$)

実施例 18

N-[4-(2',6'-ジメチルヘプチル)ベンゾ
イル]グリシンアミド

2.2-2.8 (2H)

4.17 (2H, d, $J=4$)

5.75-5.96 (1H)

6.65-6.90 (1H)

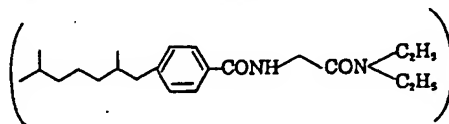
7.18 (2H, d, $J=9$)

7.1-7.4 (1H)

7.76 (2H, d, $J=9$)

実施例 19

N-[4-(2',6'-ジメチルヘプチル)ベンゾ
イル]-N',N'-ジエチルグリシンアミド



4-(2',6'-ジメチルヘプチル)安息香酸 24.8
g と トリエチルアミン 13.1 g を テトラヒドロフラ
ン 100 ml に溶解し, 氷冷下クロロ炭酸エチル 13.0
g を滴下する。

エチルグリシン 塩酸塩 20.9 g を, トリエチルア

ミン 20.0 g とテトラヒドロフラン 100 ml 中に懸濁しておき、ここに先の反応液を加える。

反応液を水中にあげ、希塩酸で中和後、エーテルで抽出する。水洗、濃縮後、エタノールに溶解し、水酸化カリウム 16 g を加えて溶解する。

反応液を水中にあげ、希塩酸で中和後、エーテルで抽出する。水洗、濃縮後、トリエチルアミン 15 g とテトラヒドロフラン 100 ml に溶解し、クロル炭酸エチル 13.0 g を滴下する。ここにジエチルアミン 20 g を加える。

反応液を水中にあげ、希塩酸で中和後、エーテルで抽出、水洗、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトにより精製して目的化合物（無色オイル）11.5 g（収率 32%）を得た。

○ 元素分析値： $C_{22}H_{38}N_2O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	73.29	10.07
実測値 (%)	73.38	10.21

○ Mass (M^+): 360 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$):

反応終了後この反応液を、エタノールアミン 9.0 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液中に 0℃ 以下で加える。

反応液を水中にそそぎ、希塩酸で中和する。エーテル抽出し、水洗、濃縮後、シリカゲルカラムクロマトにより精製して、目的化合物（無色オイル）29.1 g（収率 87.4%）を得た。

○ 元素分析値： $C_{21}H_{35}NO_2$ として

	C	H
理論値 (%)	75.63	10.58
実測値 (%)	75.78	10.64

○ Mass (M^+): 333 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$):

- δ 0.84 (3H, d, J=7)
- 0.86 (6H, d, J=7)
- 0.9-1.9 (8H)
- 1.28 (3H, d, J=8)
- 2.1-2.8 (4H, m)
- 3.0-3.4 (3H)
- 3.4-3.6 (2H)

δ 0.84 (3H, d, J=7)

0.86 (6H, d, J=7)

0.9-1.9 (14H)

2.2-2.8 (2H, m)

3.1-3.6 (4H, m)

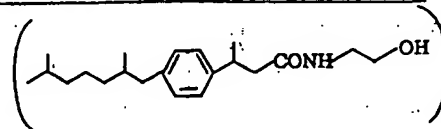
4.23 (2H, d, J=4)

7.1-7.5 (3H)

7.76 (2H, d, J=9)

実施例 20

N-[3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプチル)フェニル]ブタノイル]エタノールアミン



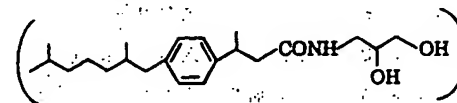
3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプチル)フェニル]酪酸 29.0 g をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 25.3 g を加え、氷冷下クロル炭酸エチル 13.0 g を滴下する。

6.6-6.9 (1H)

7.0-7.2 (4H)

実施例 21

3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプチル)フェニル]ブタノイル]アミノ-1,2-プロパンジオール



3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプチル)フェニル]酪酸 29.0 g を出発物質として実施例 17 と同様に処理して、目的化合物（ワックス状）24.3 g（収率 67%）を得た。

○ 元素分析値： $C_{22}H_{37}NO_2$ として

	C	H
理論値 (%)	72.68	10.26
実測値 (%)	72.81	10.49

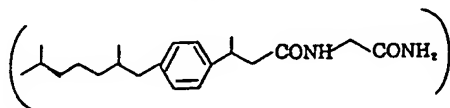
○ Mass (M^+): 363 (M^+)

○ 1H -NMR ($CDCl_3$):

δ 0.84 (3H, d, J=7)
 0.87 (6H, d, J=7)
 0.9-1.9 (8H)
 1.27 (3H, d, J=8)
 2.1-2.8 (4H, m)
 3.0-3.7 (6H)
 3.7-4.0 (2H)
 6.9-7.2 (3H)

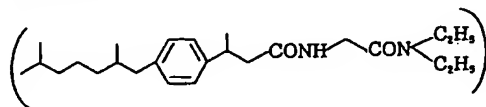
実施例 22

N-[3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプチル)フェニル]ブタノイル]グリシニアミド



3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプチル)フェニル]ブチルクロライド 30.9 g を出発物質として、実施例18と同様の処理をし、シリカゲルクロマトにより精製して、目的化合物(白色粉末) 31.8 g (収率92%)を得た。

シンアミド



3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプチル)フェニル]酪酸 29.0 g を出発物質として実施例19と同様の処理をおこない目的化合物(無色オイル) 17.2 g (収率42%)を得た。

元素分析値: $C_{23}H_{32}N_2O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	74.58	10.52
実測値 (%)	74.74	10.66

Mass (M^+): 402 (M^+)

1H -NMR ($CDCl_3$):

δ 0.84 (3H, d, J=7)
 0.87 (6H, d, J=7)
 0.9-1.9 (14H)
 1.29 (3H, d, J=8)
 2.1-2.8 (4H, m)
 3.0-3.6 (5H, m)

元素分析値: $C_{21}H_{24}N_2O_2$ として

	C	H
理論値 (%)	72.79	9.89
実測値 (%)	72.84	9.97

Mass (M^+): 346 (M^+)

1H -NMR ($CDCl_3$):

δ 0.84 (3H, d, J=7)
 0.86 (6H, d, J=7)
 0.9-1.9 (8H)
 1.28 (3H, d, J=8)
 2.1-2.8 (4H, m)
 3.0-3.4 (1H, m)
 4.18 (2H, d, J=4)
 5.75-5.95 (1H)
 6.65-6.90 (1H)
 7.0-7.4 (5H)

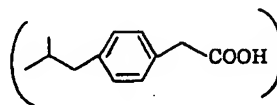
実施例 23

N-[3-[4'-(2',6'-ジメチルヘプチル)フェニル]ブタノイル]-N',N'-ジエチルグリ

4.22 (2H, d, J=4)
 7.0-7.5 (5H)

実施例 24

4-イソブチルフェニル酢酸



4-イソブチル安息香酸 17.8 g を水素化アルミニウムリチウムで還元した後、濃縮残渣をピリジン 30 ml に溶解し、氷冷下 p-トルエンスルホン酸クロライド 22.0 g を加える。反応液を氷水中にそそぎ、エーテルで抽出、水洗、濃縮 (30℃) する。

酢酸カリ 10.0 g を DMSO 150 ml に懸濁しておき、120℃で濃縮残渣を加える。数時間反応後、冷却し、反応液を氷水中にかけ、エーテルで抽出、水洗、濃縮する。

残渣をプロピレングリコール 100 ml に溶解し、水酸化カリウム 17 g を加えて、120℃で数時間攪拌する。冷却後氷水中にそそぎ、希塩酸で中和す

る。エーテルで抽出、水洗、濃縮し、ヘキサンから再結晶して、目的化合物(白色結晶) 5.4 g (収率28%)を得た。

・元素分析値: $C_{12}H_{16}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	74.97	8.39
実測値(%)	75.11	8.57

・Mass($\frac{m}{z}$): 192(M^+)

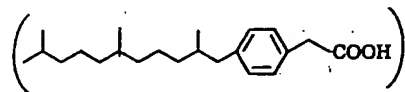
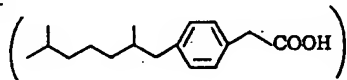
・ 1H -NMR($CDCl_3$):

δ 0.90(6H, d, J=8)
1.7-2.1(1H)
2.52(2H, d, J=8)
3.53(2H, s)
7.0-7.2(4H)

実施例 25

4-(2', 6'-ジメチルヘプテル)フェニル酢

酸



4-(2', 6', 10'-トリメチルウンデシル)安息香酸 31.8 g を出発物質として実施例24と同様の処理をした後、クロマト精製し、目的化合物(ワックス状) 11.6 g (収率35%)を得た。

・元素分析値: $C_{27}H_{38}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	79.46	10.91
実測値(%)	79.66	11.08

・Mass($\frac{m}{z}$): 332(M^+)

・ 1H -NMR($CDCl_3$):

δ 0.81(3H, d, J=7)
0.85(9H, d, J=7)
1.0-1.9(15H)
2.2-2.9(2H, m)
3.53(2H, s)
7.0-7.2(4H)

4-(2', 6'-ジメチルヘプテル)安息香酸 24.8 g を出発物質として、実施例24と同様の処理をして、目的化合物(白色結晶) 5.8 g (収率22%)を得た。

・元素分析値: $C_{17}H_{22}O_2$ として

	C	H
理論値(%)	77.82	9.99
実測値(%)	78.01	10.05

・Mass($\frac{m}{z}$): 262(M^+)

・ 1H -NMR($CDCl_3$):

δ 0.85(3H, d, J=7)
0.87(6H, d, J=7)
1.0-1.9(8H)
2.2-2.9(2H, m)
3.51(2H, s)
7.0-7.2(4H)

実施例 26

4-(2', 6', 10'-トリメチルウンデシル)フ

ェニル酢酸

第1頁の続き

⑤Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

C 07 C 103/60
103/68
103/737
103/76
103/78

7419-4H
7419-4H
7419-4H
7419-4H
7419-4H